



ARTIGO DE REVISÃO

Use of macrolides in lung diseases: recent literature controversies[☆]



Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho^{a,b}, Leonardo Araujo Pinto^{c,d}
e Renato Tetelbom Stein^{c,d,*}

^a Unidade de Pneumologia, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

^c Unidade de Pneumologia Pediátrica, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil

^d Programa de Pós-graduação em Pediatria/Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 29 de maio de 2015; aceito em 12 de junho de 2015

KEYWORDS

Pulmonary diseases;
Macrolides;
Inflammation;
Children;
Adolescents

Abstract

Objective: To review the mechanisms of action of macrolides in pediatric respiratory diseases and their clinical indications.

Sources: Review in the PubMed database, comprising the following terms in English: "macrolide and asthma"; "macrolide and cystic fibrosis"; "macrolide bronchiolitis and viral acute"; "macrolide and bronchiolitis obliterans"; and "macrolide and non-CF bronchiectasis".

Summary of the findings: The spectrum of action of macrolides includes production of inflammatory mediators, control of mucus hypersecretion, and modulation of host-defense mechanisms. The potential benefit of macrolide antibiotics has been studied in a variety of lung diseases, such as cystic fibrosis (CF), bronchiectasis, asthma, acute bronchiolitis, and non-CF bronchiectasis. Several studies have evaluated the benefits of macrolides in asthma refractory to therapy, but the results are controversial and indications should be limited to specific phenotypes. In viral bronchiolitis, there is no consistent benefit in acute conditions, although recent data have shown an effect in recurrent wheezing prevention. In patients with CF results are also contradictory, but the consensus states there is a small clinical benefit, especially for patients infected with *P. aeruginosa*. There was also no positive action of macrolides in patients with

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2015.08.002>

[☆] Como citar este artigo: da Silva Filho LV, Pinto LA, Stein RT. Use of macrolides in lung diseases: recent literature controversies. J Pediatr (Rio J). 2015;91:S52–60.

* Autor para correspondência.

E-mail: rstein@pucrs.br (R.T. Stein).

PALAVRAS-CHAVE

Doenças pulmonares;
Macrolídeos;
Inflamação;
Crianças;
Adolescentes

post-infectious bronchiolitis obliterans. Children with non-CF bronchiectasis seem to have clear benefits regarding the use of macrolides, which showed clinical advantages in parenchyma protection and lung function.

Conclusions: The long-term use of macrolides should be limited to highly selected situations, especially in patients with bronchiectasis. Careful evaluation of the benefits and potential damage are tools for their indication in specific groups.

© 2015 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Uso de macrolídeos em doenças pulmonares: controvérsias da literatura recente**Resumo**

Objetivo: Revisar os mecanismos de ação de macrolídeos em doenças respiratórias pediátricas e as suas indicações clínicas.

Fonte de dados: Revisão na base de dados Pubmed, compreendendo os termos em inglês referentes ao tema básico.

Síntese dos dados: O seu espectro de ação estende-se desde a produção de mediadores inflamatórios até o controle da hipersecreção de muco e a modulação de mecanismos de defesa do hospedeiro. O potencial benefício dos antibióticos macrolídeos foi estudado em doenças pulmonares como a fibrose cística, as bronquiectasias, a asma, a bronquiolite aguda e as bronquiectasias não ligadas à fibrose cística. Diversos estudos avaliaram os benefícios dos macrolídeos na asma resistente a terapia, porém os resultados são controversos e as indicações devem ser limitadas a fenótipos específicos. Na bronquiolite viral não há benefícios consistentes nos quadros agudos, embora dados recentes mostrem um efeito na prevenção de sibilância recorrente. Em pacientes com fibrose cística os resultados também são contraditórios, mas o consenso é de que há um pequeno benefício clínico, especialmente para os pacientes infectados por *P. aeruginosa*. Também não foi observada ação positiva dos macrolídeos em pacientes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa. Crianças com bronquiectasias não relacionadas à fibrose cística parecem ter claros benefícios em relação ao uso de macrolídeos, os quais mostraram vantagens clínicas, de proteção ao parênquima e na função pulmonar.

Conclusões: O uso em longo prazo de macrolídeos deve ser limitado a situações altamente selecionadas, especialmente em pacientes com bronquiectasias. Avaliação cuidadosa dos benefícios e potenciais danos são ferramentas para indicação em grupos específicos.

© 2015 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

Macrolídeos são antibióticos que pertencem a uma família de compostos químicos caracterizada pela presença de um anel macrocíclico de lactona, cuja droga de referência é a eritromicina.¹ São drogas usadas há muitos anos no tratamento de infecções respiratórias, dada sua excelente penetração tecidual e ação contra boa parte dos patógenos respiratórios habituais, incluindo espécies de *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Legionella*.^{2,3} Os macrolídeos exercem seus efeitos antimicrobianos através da ligação com o ribossomo das bactérias, mais precisamente a subunidade 50S, e promovem a inibição da síntese proteica. O efeito pode ser bacteriostático ou bactericida, dependendo da concentração e da susceptibilidade dos microrganismos.⁴

No início da década de 1980, resultados positivos do uso de eritromicina em pacientes com uma doença descrita originalmente no Japão e denominada panbronquiolite difusa aguda despertaram o interesse de médicos e pesquisadores para o potencial imunomodulatório dos macrolídeos.⁵

A panbronquiolite difusa aguda é uma doença idiopática caracterizada por obstrução, impatção mucoide e dilatação de vias aéreas distais, com extenso infiltrado inflamatório de neutrófilos e linfócitos CD8+. Pode cursar com infecção por espécies de *P. aeruginosa* em estágios mais avançados e evoluir com bronquiectasias extensas.⁶ O uso de eritromicina é recomendado para os pacientes com essa doença, representa um dos principais recursos terapêuticos e acredita-se que seus mecanismos de ação incluam ações anti-inflamatórias e na produção de muco.^{6,7}

Em uma revisão extensa dos mecanismos de ação dos macrolídeos como imunomoduladores em doenças pulmonares, Kanoh e Rubin⁴ descrevem as evidências existentes sobre a ação dessas drogas em diversas esferas da fisiologia pulmonar e sistêmica, incluindo modulação da síntese de citocinas inflamatórias, expressão de moléculas de adesão, atividade e sobrevivência de células inflamatórias e do epitélio respiratório, além de efeitos nas secreções das vias aéreas (tabela 1).⁴

Nos últimos anos, o uso de macrolídeos em uma série de doenças respiratórias como asma, bronquiolite viral aguda,

Tabela 1 Efeitos imunomodulatórios dos macrolídeos.⁴

Alvo	Ação
Efeitos na secreção de vias aéreas	Interferência com transporte iônico no epitélio Inibição da hipersecreção de muco
Efeitos anti-inflamatórios	Interferência na expressão do gene da mucina Interferência na produção de citocinas (redução de IL-8, TNF-alfa e IL-6) Redução da expressão de moléculas de adesão Interferência com a quimiotaxia e liberação de mediadores inflamatórios (incluindo derivados reativos do oxigênio) de neutrófilos e eosinófilos, interferência com a diferenciação e apoptose de células inflamatórias Estabilização do epitélio respiratório através de modificação das <i>tight-junctions</i> Interferência com a proliferação de fibroblastos e de células endoteliais vasculares envolvidas na angiogênese
Efeitos na sinalização celular	Interferência com a via de sinalização do Cálcio intracelular Interferência no sistema das MAPKs (mitogen-activated protein kinases) através de ação nas ERKs (extracellular-signal-regulated kinases) – modulando a expressão de fatores de transcrição (principalmente NF-κB)
Efeitos nas bactérias	Interferência com a adesão bacteriana Inibição de fatores de virulência (ex: exotoxina A, elastase etc.) Inibição de biofilmes Inibição de <i>quorum-sensing</i>

fibrose cística, bronquiolite obliterante e bronquiectasias não relacionadas à fibrose cística tem crescido significativamente, mas ainda há grande controvérsia quanto ao emprego irrestrito dessas drogas nesses casos,^{4,5} quer seja por preocupações quanto à emergência de cepas bacterianas resistentes,^{8,9} quer seja também por preocupações com a segurança.¹⁰ O propósito deste artigo de revisão foi avaliar os dados existentes na literatura quanto ao uso de macrolídeos em doenças respiratórias pediátricas de relevância clínica.

Método

Foram feitas pesquisas na base de dados Pubmed, compreendendo os seguintes termos em inglês: “macrolide and asthma”; “macrolide and cystic fibrosis”; “macrolide and acute viral bronchiolitis”; “macrolide and bronchiolitis obliterans”; e “macrolide and non-cf bronchiectasis”. As buscas foram feitas sem determinação de períodos específicos, para incluir as publicações mais relevantes sobre os temas escolhidos. Além do texto descritivo, foi incluída uma tabela com o resumo dos achados com recomendações para o emprego de macrolídeos nas patologias abordadas, de acordo com o nível de evidências científicas (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation - sistema GRADE).¹¹

Uso dos macrolídeos em doenças pulmonares

Asma refratária ao tratamento básico

A asma é uma doença das vias aéreas caracterizada por inflamação crônica, hiperresponsividade brônquica e limitação do fluxo aéreo. A doença se manifesta clinicamente com tosse recorrente, sibilância e/ou dispneia. Os mecanismos responsáveis pela manutenção da resposta

inflamatória, que se caracteriza pelo aumento do número de linfócitos ativados, eosinófilos, neutrófilos e mastócitos de forma variável, são apenas parcialmente reconhecidos, mas algumas evidências sugerem que as infecções crônicas ou subagudas com bactérias atípicas, tais como *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamidophila pneumoniae*, podem ser um importante contribuinte para a patogênese e gravidade da asma em alguns pacientes.^{3,12}

Além da ação antimicrobiana efetiva para os agentes acima descritos, os macrolídeos também apresentam atividade imunomoduladora antineutrofílica que os torna candidatos ao tratamento da asma. Diversos ensaios clínicos foram feitos para avaliar o efeito dos macrolídeos em diferentes aspectos da terapia da asma, tais como asma aguda,¹³ asma refratária ao tratamento¹⁴ ou como agentes poupadores de corticosteroides.¹⁵

A maior parte desses estudos tem amostras pequenas suscetíveis a vieses aleatórios por falta de poder. Em revisão sistemática publicada em 2005, Richeldi et al. analisaram sete estudos (416 pacientes), observaram melhoria de alguns sintomas, porém sem impacto na função pulmonar (volume expiratório forçado no 1º segundo – VEF1) e não recomendam o uso rotineiro dessa terapêutica.¹⁶ Em uma metanálise mais recente que incluiu 12 ensaios clínicos randomizados e controlados, não se observou melhoria significativa na VEF1 após a administração de macrolídeos por três semanas ou mais.¹⁷ Por outro lado, a análise conjunta dos dados demonstrou melhoria significativa em escores de sintomas, qualidade de vida, pico de fluxo expiratório e hiper-reatividade brônquica entre pacientes asmáticos tratados com macrolídeos. Nessa metanálise, os eventos adversos foram infrequentes, em sua maioria pouco relevantes e raramente levaram ao abandono do tratamento. Não houve efeitos colaterais cardiovasculares graves notificados entre os pacientes tratados com macrolídeos.¹⁷

Os macrolídeos parecem ter um papel mais relevante em doenças das vias aéreas com inflamação neutrofílica,

Tabela 2 Resumo das principais evidências científicas sobre o uso de macrolídeos em doenças pulmonares, com recomendações para seu emprego (baseadas no sistema GRADE).¹¹

Patologia	Tipos de estudo e principais achados	Recomendação
Asma refratária ao tratamento	Revisão sistemática Cochrane (7 estudos, 416 pacientes) – sem efeito no VEF1, mas com melhora em sintomas e pico de fluxo. ¹⁶ Meta-análise (12 estudos, 831 pacientes) – sem efeito no VEF1, mas com melhora em sintomas e qualidade de vida. ¹⁷	Não se deve recomendar seu uso sistemático, mas alguns subgrupos podem se beneficiar (grad. 2B).
Bronquiolite viral aguda	Revisão sistemática Cochrane (2 estudos, 281 pacientes) – sem diferenças no tempo de internação, duração da oxigenoterapia e readmissões. ²⁶	Não se deve recomendar seu uso sistemático (grad. 1A).
Fibrose cística	Meta-análise (8 estudos, 654 pacientes) – melhora significativa de VEF1 e CVF, principalmente em pacientes cronicamente infectados por <i>P. aeruginosa</i> . ³⁶ Revisão sistemática Cochrane (10 estudos, 959 pacientes) – melhora significativa de função pulmonar, redução de exacerbações pulmonares agudas e melhora do ganho ponderal. ³⁷	Uso recomendado para pacientes com infecção crônica por <i>P. aeruginosa</i> (grad. 1A).
Bronquiolite obliterante pós-transplante (BOPT)	Meta-análise (10 estudos, 140 pacientes) – melhoria da função pulmonar (cerca de 8% no VEF1) e tendência a redução da mortalidade por BOPT. ⁵⁴	Uso recomendado na BOPT (grad. 1A).
Bronquiolite obliterante pós-infecciosa	Revisão de 42 casos – melhora clínica não especificada com combinação de corticosteroide e azitromicina. ⁵⁷	Evidências insuficientes para recomendar seu uso (grad. 2C).
Bronquiectasias não relacionadas à fibrose cística	Meta-análise 10 estudos (601 pacientes) – redução nas exacerbações agudas, atenuação da queda do VEF1, redução de volume de escarro e melhora de escores clínicos, mas aumento do risco de diarreia e da resistência bacteriana. ⁶⁴	Uso recomendado para pacientes com ao menos 3 exacerbações pulmonares ou 2 internações nos 12 meses prévios (grad. 2A).

como fibrose cística e bronquiectasias. Entre os principais determinantes da resposta ao tratamento com macrolídeos, tem-se reconhecido o perfil inflamatório na via aérea dos pacientes. Entretanto, poucos estudos analisaram sua eficácia especificamente no fenótipo asma neutrofílica. Simpson et al.¹⁴ relataram uma diminuição significativa na interleucina 8 (IL-8) e contagens de neutrófilos no escarro. Em um dos estudos controlados mais recentes,¹⁸ os resultados foram estratificados pelo perfil inflamatório e foi identificada uma redução significativa no número de exacerbações em pacientes com o fenótipo não eosinofílico. Nesse caso, o fenótipo foi definido pela ausência de eosinofilia sistêmica.¹⁸ É importante o reconhecimento desses subtipos associados a complexidade da asma, já que o tratamento da asma está avançando na direção de um tratamento dirigido aos diversos fenótipos, considerando a grande variabilidade e complexidade dessa patologia.

Além dos efeitos imunomoduladores, os efeitos benéficos da azitromicina na asma grave não eosinofílica poderiam também ser decorrentes de propriedades antimicrobianas. Infecção respiratória crônica com bactérias atípicas, tais como *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*, pode desempenhar um papel na patogênese da asma não controlada.²

Em resumo, o tratamento prolongado com macrolídeos em asmáticos demonstra resultados controversos. Entretanto, metanálise recente que ampliou o poder estatístico das análises demonstrou benefícios em vários desfechos

de asma, incluindo qualidade de vida e sintomas, embora não tenha havido melhoria no VEF1. Atualmente, há pouca evidência para justificar o uso rotineiro dos macrolídeos na asma. No entanto, alguns subgrupos de pacientes, como crianças com evidência de infecção bacteriana atípica, asma não eosinofílica (ou neutrofílica) podem se beneficiar dos efeitos dos macrolídeos. Dessa forma, não há recomendações para o uso sistemático de macrolídeos em pacientes com asma refratária, mas esses podem ser indicados como terapia adjuvante no tratamento de casos particulares de asma, particularmente em alguns fenótipos específicos (tabela 2).

Bronquiolite viral aguda e sibilância recorrente

A bronquiolite viral é uma doença aguda, potencialmente grave, que geralmente afeta os lactentes jovens. Ela frequentemente ocorre no primeiro ano de vida e representa a causa mais comum de internação hospitalar em bebês no primeiro ano de vida.¹⁹ A doença é pouco responsiva ao tratamento, incluindo fármacos antivirais. Uma vez que os vírus são indutores potentes da produção e liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, o potencial benefício de ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias dos macrolídeos também foi avaliado em infecções virais respiratórias, embora em estudos pequenos e com resultados contraditórios.

Em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, Tahan et al.²⁰ avaliaram a eficácia da claritromicina administrada diariamente por três semanas em crianças < 7 meses hospitalizadas por bronquiolite por VSR. Nove indivíduos foram excluídos da análise devido ao uso de corticosteroides, o que deixou os grupos com 12 indivíduos no grupo que recebeu claritromicina e nove no grupo placebo. O uso da claritromicina foi associado a uma redução estatisticamente significativa no tempo de internação, tempo de uso de oxigênio, necessidade de β_2 -agonistas e readmissão ao hospital em seis meses.²⁰ Esse estudo recebeu duras críticas em cartas à revista, por conta de erros na análise estatística, metodologia questionável e pequeno número de pacientes incluídos.^{21,22}

No entanto, a dúvida quanto ao efeito dos macrolídeos na bronquiolite viral aguda ficou ainda mais acirrada, o que sugeriu a necessidade de novas pesquisas na área. Três estudos subsequentes foram publicados, com casuísticas maiores (n = 71/184/97), randomizadas e controladas por placebo, em lactentes com idade < 24 meses, internados por quadro clínico de bronquiolite viral. O macrolídeo avaliado nesses estudos foi a azitromicina e seu uso não foi superior ao placebo no que diz respeito ao tempo de internação hospitalar (desfecho primário), dias de sintomas ou necessidade de oxigênio suplementar.²³⁻²⁵ Dessa forma, o uso de macrolídeos não é recomendado para o tratamento de lactentes com bronquiolite viral aguda²⁶ (tabela 2).

Recentemente, um estudo piloto em crianças hospitalizadas com bronquiolite por VSR revelou que o tratamento com azitromicina, durante duas semanas, quando adicionado aos cuidados de rotina da bronquiolite, resultou numa redução de um marcador de inflamação das vias aéreas (inflamação neutrofílica) e IL-8 de lavado nasal. Além disso, os participantes tratados com azitromicina demoraram mais para desenvolver quadros de sibilância recorrente (terceiro episódio de sibilância após bronquiolite aguda) e tiveram significativamente menos dias com sintomas respiratórios durante o ano que se seguiu.²⁷

A IL-8 é tem potente efeito quimiotático de neutrófilos e ativa células do sistema imunológico como resposta a infecção por VSR. Aumento de IL-8 nas vias aéreas superiores foi relatado como marcador de gravidade da bronquiolite aguda. A subsequente degranulação de neutrófilos pode resultar em danos de células epiteliais. Portanto, uma intervenção para reduzir vias aéreas IL-8 níveis poderia atenuar os danos pelo efeito sobre os neutrófilos e, posteriormente, evitar as sequelas respiratórias de sibilância recorrente causada por VSR.²⁸

Por outro lado, o tamanho relativamente pequeno da amostra estudada até hoje é uma limitação importante para fazer uma avaliação definitiva da utilidade dessa intervenção para a prevenção de sibilância recorrente. Portanto, embora a tendência geral em direção a melhores resultados clínicos seja encorajadora, não podemos concluir que o tratamento com azitromicina durante bronquiolite aguda reduz a ocorrência de sibilância recorrente. Esses efeitos benéficos potenciais precisam ser avaliados em ensaios clínicos maiores e mais definitivos, com uma maior duração do seguimento.

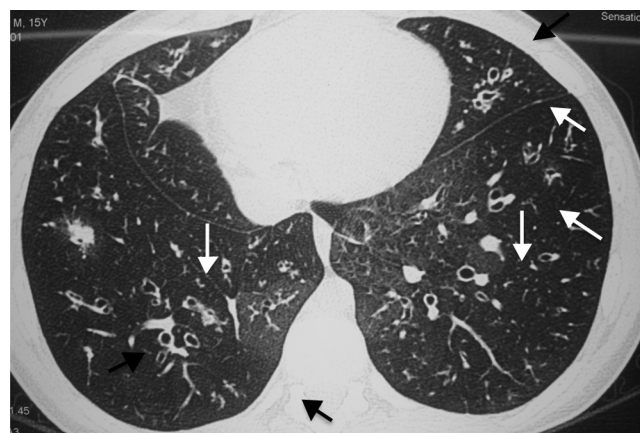


Figura 1 Imagens de tomografia computadorizada de tórax de paciente adolescente com fibrose cística que mostram impactações mucoides (setas pretas) e bronquiectasias (setas brancas).

Fibrose cística

A fibrose cística (FC) é uma doença genética que cursa com bronquite crônica, impactação mucoide e bronquiectasias²⁹ (fig. 1) e apresenta semelhanças com a panbronquiolite difusa aguda. Boa parte dos pacientes com FC desenvolve infecções crônicas por *P. aeruginosa*, com piora do processo inflamatório e declínio progressivo da função pulmonar.³⁰ Os possíveis mecanismos de ação dos macrolídeos na fibrose cística incluem ações na redução da virulência da *P. aeruginosa*, diminuição da aderência bacteriana ao epitélio respiratório, redução da motilidade bacteriana e interferência na produção de biofilme.^{31,32} Entre as ações imunomoduladoras dos macrolídeos no hospedeiro com FC, podemos citar a interferência com a produção de elastase pelos neutrófilos (principais efetores da resposta inflamatória na FC), inibição da produção de citocinas inflamatórias pelos macrófagos alveolares e a diminuição da hipersecreção de muco.^{31,32}

O macrolídeo mais usado em pacientes com FC foi a azitromicina e o primeiro ensaio clínico encorajador foi publicado em 2002. Avaliou 41 pacientes com FC em um ensaio cruzado, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo por 15 meses.³³ O desfecho primário foi a mudança no VEF1 e a dose do fármaco administrada em duas faixas de peso corporal (250 mg/dia, se ≤ 40 kg ou 500 mg/dia, se > 40 kg). Os autores observaram melhoria da função pulmonar significativa (5,4%, IC95% = 0,8-10,5%) no grupo que recebeu azitromicina em comparação com ao grupo placebo e nenhuma diferença significativa foi observada quanto à concentração de bactérias no escarro, tolerância ao exercício e qualidade de vida. O tratamento foi ainda bem tolerado, sem eventos adversos significativos.³³

Posteriormente um novo estudo, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo foi feito nos EUA com uma casuística de 185 pacientes cronicamente infectados por *P. aeruginosa* e com idade superior a seis anos.³⁴ A dosagem de azitromicina foi igual à do estudo anterior, porém o uso foi de apenas três vezes na semana. O desfecho principal também foi o VEF1 e os autores mostraram uma diferença significativa entre os grupos tratado e placebo (6,2%, IC95% = 2,6-9,8%). Outros resultados

encorajadores foram uma redução no risco de exacerbação pulmonar aguda de 35% e um ganho ponderal significativo entre os pacientes que receberam a azitromicina.³⁴ Esse mesmo grupo avaliou o efeito da azitromicina em pacientes com FC não infectados por *P. aeruginosa*;³⁵ dessa vez o uso da azitromicina por 24 semanas não resultou em melhoria significativa do VEF1 quando comparado ao uso de placebo, mas houve redução significativa na ocorrência de exacerbações pulmonares agudas no grupo tratado com azitromicina.³⁵

Uma metanálise que recentemente avaliou o uso da macrolídeos em pacientes com FC incluiu seis ensaios randomizados e controlados por placebo (654 pacientes).³⁶ Tratamento com azitromicina resultou em melhoria significativa de VEF1 e CVF, principalmente em pacientes cronicamente infectados por *P. aeruginosa*. A incidência de efeitos colaterais não foi significativamente diferente entre grupo placebo e tratado com azitromicina.³⁶

Em uma revisão sistemática de uso de macrolídeos em FC, foram incluídos 10 estudos (959 pacientes).³⁷ Quatro ensaios clínicos (549 pacientes) demonstraram melhoria significativa da função pulmonar comparando azitromicina ao placebo (diferença média em seis meses foi 3,97%, IC95% = 1,74-6,19%). Pacientes em uso de azitromicina tiveram redução na ocorrência de exacerbações pulmonares agudas, precisaram de antibióticos orais com menos frequência e tiveram um maior ganho de peso e menor identificação de *S. aureus* nas culturas de secreção respiratória. Efeitos adversos foram incomuns, embora um aumento da resistência aos macrolídeos tenha sido observado. Os autores concluíram que a azitromicina tem um pequeno efeito benéfico no tratamento de pacientes com FC, no esquema de administração de três vezes/semana, por prazos de seis meses, portanto seu uso é recomendado para pacientes com infecção crônica por *P. aeruginosa* (tabela 2). Porém, considerando os poucos dados em longo-prazo e a preocupação de desenvolvimento de resistência bacteriana aos macrolídeos, as atuais evidências não são fortes o suficiente para indicar a azitromicina para todos os pacientes com FC.³⁷

Outros macrolídeos foram avaliados de forma menos sistemática em pacientes com FC (estudos com pequena casuística, publicados como resumos de Congressos), ou mostraram-se inefetivos nesse grupo de pacientes. A claritromicina foi avaliada num estudo duplo-cego cruzado em 63 pacientes com FC por 12 meses e não se observou efeito benéfico na função pulmonar (desfecho primário) ou na frequência de exacerbações pulmonares agudas, qualidade de vida e perfil de citocinas inflamatórias no escarro.³⁸

Bronquiolite obliterante

Bronquiolite obliterante é uma doença rara, que se manifesta como um quadro pulmonar obstrutivo crônico, pode acometer indivíduos sãos ou pacientes submetidos a transplantes de medula óssea (TMO) ou órgãos sólidos.³⁹ No caso dos transplantados de pulmão, a probabilidade de desenvolver bronquiolite obliterante ao longo dos anos é tão alta que chega a 70% dos sobreviventes após 10 anos do transplante.⁴⁰ O processo envolve obstrução de pequenas vias aéreas e foram descritos originalmente dois tipos de padrão histopatológico: um padrão de proliferação de tecido linfóide, constituindo pólipos intraluminais

(conhecido inicialmente como BOOP – bronquiolite obliterante com pneumonia em organização) e um padrão de fibrose concêntrica das vias aéreas, conhecido como bronquiolite constrictiva.⁴¹ Esse padrão constrictivo foi o mais encontrado em biópsias de crianças com bronquiolite obliterante pós-infecciosa do Estado de São Paulo, Brasil.⁴²

O mecanismo fisiopatológico da bronquiolite obliterante não é totalmente conhecido, mas há evidências de que lesões graves do epitélio das vias aéreas distais desencadeiam um processo intenso de fibroproliferação descontrolada.³⁹ Entre os insultos desencadeantes de bronquiolite obliterante podemos citar a inalação de gases tóxicos,⁴³ infecções respiratórias virais graves, especialmente por adenovírus,⁴⁴ doenças autoimunes⁴⁵ e reações enxerto *versus* hospedeiro.⁴⁶ Clinicamente, indivíduos com bronquiolite obliterante exibem dificuldade respiratória progressiva, tosse inicialmente seca (pode evoluir para suprativa) e padrões obstrutivos de graus variados à espirometria, habitualmente com significativo aprisionamento aéreo e ausência de resposta à terapêutica com broncodilatadores.³⁹ Radiologicamente, observa-se padrão de hiperinsuflação regional entremeada por áreas normais, caracterizando um padrão de mosaico à tomografia de tórax. Esse padrão é frequente em várias doenças obstrutivas e não é específico de bronquiolite obliterante, especialmente em lactentes. Em bronquiolite obliterante pós-infecciosa, o achado tomográfico de maior sensibilidade para o diagnóstico é o encontro de bronquiectasias.⁴⁷

O tratamento da bronquiolite obliterante nos pacientes submetidos a transplantes (TMO ou pulmão) envolve habitualmente ajustes em medicamentos imunossuppressores, incluindo corticosteroides, ciclosporina e inibidores de calcineurina,³⁹ mas existem evidências de que a azitromicina pode ser de grande auxílio para boa parte dos pacientes, provavelmente por seu efeito na inflamação neurotrófica de vias aéreas e IL-8.⁴⁸ Estudos iniciais em pacientes com bronquiolite obliterante pós-TMO foram encorajadores, mostraram melhoria de função pulmonar e estabilização da doença,⁴⁹ mas, em estudo duplo-cego randomizado mais recente, Lam et al.⁵⁰ não identificaram qualquer efeito em pacientes com bronquiolite obliterante pós-TMO, ainda que apresentassem quadros relativamente avançados da doença.⁵⁰ Por outro lado, a experiência em pacientes submetidos a transplante de pulmão tem sido bem mais encorajadora e alguns estudos demonstram melhoria da função pulmonar e parâmetros inflamatórios no lavado broncoalveolar,^{51,52} com impacto até na sobrevida desses pacientes.⁵³ Em uma metanálise recente, compilando dados de 10 estudos e 140 pacientes, Kingah et al.⁵⁴ descreveram efeitos positivos na função pulmonar (cerca de 8% no VEF1) do uso de macrolídeos em pacientes com bronquiolite obliterante pós-transplante, além de tendência a redução da mortalidade por esse motivo.⁵⁴ Desse modo, o uso de macrolídeos é recomendado para pacientes submetidos a transplante de medula óssea ou órgãos sólidos, que manifestam sintomas ou alterações funcionais sugestivas de bronquiolite obliterante (tabela 2).

Já nos casos de bronquiolite obliterante pós-infecciosa, a abordagem envolve o uso de corticoterapia sistêmica e inalatória, geralmente associada ao uso de broncodilatadores ou anticolinérgicos.^{55,56} Vale ressaltar que não existem estudos controlados de intervenção com essas drogas ou mesmo

com azitromicina, mas em estudo recente de revisão de 42 casos na China, Li et al. relatam sucesso no tratamento em 84% dos casos com o uso de uma combinação de corticosteroides com azitromicina.⁵⁷ Não há evidências para recomendar o uso sistemático de macrolídeos em pacientes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa (tabela 2).

Bronquiectasias não relacionadas à fibrose cística

Bronquiectasias são dilatações patológicas dos brônquios, geralmente associadas a espessamento da mucosa e comprometimento do clareamento das secreções, e resultam em acúmulo de secreção, tosse crônica supurativa e perda de função pulmonar.⁵⁸ Consideradas um fenômeno praticamente universal em pacientes com fibrose cística, podem ser observadas em diversas outras situações clínicas, como imunodeficiências, discinesia ciliar e como sequela de infecções pulmonares graves.⁵⁸ Estão geralmente associadas a um processo crônico de infecção e inflamação predominantemente neutrofílica e nesse contexto o uso de macrolídeos poderia ser indicado para atenuar os sintomas, reduzir a frequência de exacerbações e trazer alguma melhoria funcional ao longo do tempo.⁵⁹ Embora as causas possam ser múltiplas e a prevalência varie significativamente em diferentes populações, há evidências de que grupos específicos, como os indígenas em países desenvolvidos e crianças de famílias de baixo nível socioeconômico, sejam mais suscetíveis a desenvolver bronquiectasias não relacionadas à FC.^{9,60,61}

Existem alguns estudos randomizados recentes sobre o emprego de macrolídeos em pacientes adultos com bronquiectasias não relacionadas à FC, com o emprego de azitromicina e eritromicina. Todos demonstram redução da frequência de exacerbações, sem impacto na função pulmonar dos pacientes.⁶² Apenas um estudo randomizado que avaliou o uso de macrolídeos em crianças ou adolescentes com bronquiectasias não associadas à FC foi publicado, em uma população específica de origem indígena na Nova Zelândia e Austrália.⁹ Foram avaliadas 44 crianças no grupo placebo e 45 no grupo estudo, que recebeu azitromicina 30 mg/kg em uma administração semanal. Uma redução significativa da frequência das exacerbações agudas foi evidenciada no grupo que recebeu a droga, mas se observou um aumento expressivo do isolamento de cepas bacterianas resistentes à azitromicina em amostras de swab nasal do grupo estudo ao término do estudo.⁹ Em metanálise recente, a compilação dos dados de 10 estudos (601 pacientes) demonstrou que o uso de macrolídeos resultou em redução nas exacerbações agudas, atenuação da queda do VEF1, redução de volume de escarro e melhoria de escores clínicos, mas aumento do risco de diarreia e da resistência bacteriana.^{63,64} Apesar de a maior parte das evidências dessa abordagem terapêutica vir de estudos em pacientes adultos, os efeitos em crianças e adolescentes parecem ser semelhantes (tabela 2).^{63,64} Os critérios para indicação dessa terapêutica, entretanto, devem incluir falta de controle clínico com tratamento habitual, como pelo menos três exacerbações pulmonares agudas ou duas internações hospitalares nos últimos 12 meses.⁶⁵ E o período de tratamento deve ser limitado (12 a 24 meses) para avaliar se há de fato resposta.⁶⁵

Conclusões

Embora o efeito *in vitro* e os estudos em populações específicas tenham demonstrado a ação anti-inflamatória de macrolídeos em doenças respiratórias pediátricas, a magnitude do impacto em respostas clínicas é ainda discutível. São necessários mais estudos para definir populações com claro benefício. Talvez o grande apelo para o uso dos macrolídeos seja mesmo a falta de opções novas e de custo acessível para doenças de grande impacto, como asma, bronquiolite viral e fibrose cística.

Uma grande preocupação com o uso excessivo dos macrolídeos, de forma genérica, é com a resistência bacteriana que pode induzir. Uma série de estudos tem demonstrado que o seu uso excessivo induz à resistência, principalmente em cepas de pneumococo.^{66,67} Nesse sentido, novos estudos para determinar sua real importância no tratamento das patologias citadas neste artigo, bem como avaliações de dosagem e frequência de uso, são extremamente importantes para que a prática médica não resulte em mais problemas do que benefícios para a população.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Mazzei T, Mini E, Novelli A, Periti P. Chemistry and mode of action of macrolides. *J Antimicrob Chemother.* 1993;31:1–9.
2. Martin RJ, Kraft M, Chu HW, Berns EA, Cassell GH. A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:595–601.
3. Agarwal A, Chander Y. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and bronchial asthma: is there a link? *Indian J Med Microbiol.* 2008;26:338–41.
4. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:590–615.
5. Spagnolo P, Fabbri LM, Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2013;42:239–51.
6. Poletti V, Casoni G, Chilosi M, Zompatori M. Diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J.* 2006;28:862–71.
7. Lin X, Lu J, Yang M, Dong BR, Wu HM. Macrolides for diffuse panbronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD007716.
8. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:12–5.
9. Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, Grimwood K, Torzillo PJ, Bauert PA, et al. Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1:610–20.
10. Albert RK, Schuller JL, Network CC. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1173–80.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924–6.
12. Clementsen P, Permin H, Norn S. *Chlamydia pneumoniae* infection and its role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2002;12:73–9.

13. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB, et al. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:1589–600.
14. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:148–55.
15. Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR, Szefer SJ, Zeiger RS, Chinchilli VM, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1138–44, e4.
16. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD00299.
17. Reiter J, Demirel N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Colin AA, et al. Macrolides for the long-term management of asthma - a meta-analysis of randomized clinical trials. *Allergy*. 2013;68:1040–9.
18. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68:322–9.
19. Hall CB. Therapy for bronchiolitis: when some become none. *N Engl J Med*. 2007;357:402–4.
20. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2007;29:91–7.
21. Kneyber MC, Kimpen JL. Antibiotics in RSV bronchiolitis: still no evidence of effect. *Eur Respir J*. 2007;29:1285.
22. Korppi M. Macrolides and bronchiolitis in infants. *Eur Respir J*. 2007;29:1283–4, author reply 4–5.
23. Kneyber MC, van Woensel JB, Uijtendaal E, Uiterwaal CS, Kimpen JL. Dutch Antibiotics in RSVTRG. Azithromycin does not improve disease course in hospitalized infants with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease: a randomized equivalence trial. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:142–9.
24. Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, de Mello PP, Gerhardt M, Ferlini R, et al. Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr*. 2012;161:1104–8.
25. McCallum GB, Morris PS, Chatfield MD, MacLennan C, White AV, Sloots TP, et al. A single dose of azithromycin does not improve clinical outcomes of children hospitalised with bronchiolitis: a randomised, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2013;8:e74316.
26. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD005189.
27. Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G, Baty J, Rodriguez OM, Legee E, et al. Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1171–8.
28. Smyth RL, Mobbs KJ, O'Hea U, Ashby D, Hart CA. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: disease severity, interleukin-8, and virus genotype. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:339–46.
29. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1992–2001.
30. Silva Filho LV, Ferreira F de A, Reis FJ, Britto MC, Levy CE, Clark O, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. *J Bras Pneumol*. 2013;39:495–512.
31. Shinkai M, Rubin BK. Macrolides and airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev*. 2005;6:227–35.
32. McArdle JR, Talwalkar JS. Macrolides in cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2007;28:347–60.
33. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*. 2002;360:978–84.
34. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1749–56.
35. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hovevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1707–15.
36. Cai Y, Chai D, Wang R, Bai N, Liang BB, Liu Y. Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis patients: a meta-analysis and systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:968–78.
37. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD002203.
38. Robinson P, Schechter MS, Sly PD, Winfield K, Smith J, Brennan S, et al. Clarithromycin therapy for patients with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:551–7.
39. Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2014;370:1820–8.
40. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:1073–86.
41. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1277–92.
42. Mauad T, Dolnikoff M. Sao Paulo Bronchiolitis Obliterans Study G. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:466–74.
43. Costa CL, Spilborghs GM, Martins MA, Saldiva PH, Mauad T. Nitric acid-induced bronchiolitis in rats mimics childhood bronchiolitis obliterans. *Respiration*. 2005;72:642–9.
44. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax*. 2006;61:503–6.
45. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157 5 Pt 1:1658–65.
46. Ratanatharathorn V, Ayash L, Lazarus HM, Fu J, Uberti JP. Chronic graft-versus-host disease: clinical manifestation and therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:121–9.
47. Smith KJ, Dishop MK, Fan LL, Moonnumakal SP, Smith EOB, Bayindir P, et al. Diagnosis of bronchiolitis obliterans with computed tomography in children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2010;23:253–9.
48. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, Rutters D, Vaneylen A, Van Raemdonck DE, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of azithromycin involved in treatment and prevention of chronic lung allograft rejection. *Transplantation*. 2012;94:101–9.
49. Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, Al Dammas S, Zeitouni M, Al Mobeireek A, et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J*. 2005;25:490–3.
50. Lam DC, Lam B, Wong MK, Lu C, Au WY, Tse EW, et al. Effects of azithromycin in bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic SCT—a randomized double-blinded placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:1551–6.
51. Federica M, Nadia S, Monica M, Alessandro C, Tiberio O, Francesco B, et al. Clinical and immunological evaluation of 12-month azithromycin therapy in chronic lung allograft rejection. *Clin Transplant*. 2011;25:E381–9.

52. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Van Raemdonck DE, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J*. 2011;37:164–72.
53. Jain R, Hachem RR, Morrell MR, Trulock EP, Chakinala MM, Yusef RD, et al. Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:531–7.
54. Kingah PL, Muma G, Soubani A. Azithromycin improves lung function in patients with post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome: a meta-analysis. *Clin Transplant*. 2014;28:906–10.
55. Teixeira MF, Rodrigues JC, Leone C, Adde FV. Acute bronchodilator responsiveness to tiotropium in postinfectious bronchiolitis obliterans in children. *Chest*. 2013;144:974–80.
56. Tomikawa SO, Adde FV, da Silva Filho LV, Leone C, Rodrigues JC. Follow-up on pediatric patients with bronchiolitis obliterans treated with corticosteroid pulse therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:128.
57. Li YN, Liu L, Qiao HM, Cheng H, Cheng HJ. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a review of 42 cases. *BMC Pediatr*. 2014;14:238.
58. Hill AT, Pasteur M, Cornford C, Welham S, Bilton D. Primary care summary of the British Thoracic Society Guideline on the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Prim Care Respir J*. 2011;20:135–40.
59. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:1251–9.
60. Santamaria F, Montella S, Pifferi M, Ragazzo V, De Stefano S, De Paulis N, et al. A descriptive study of non-cystic fibrosis bronchiectasis in a pediatric population from central and southern Italy. *Respiration*. 2009;77:160–5.
61. Valery PC, Morris PS, Grimwood K, Torzillo PJ, Byrnes CA, Masters IB, et al. Azithromycin for indigenous children with bronchiectasis: study protocol for a multi-centre randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2012;12:122.
62. Haworth CS, Bilton D, Elborn JS. Long-term macrolide maintenance therapy in non-CF bronchiectasis: evidence and questions. *Respir Med*. 2014;108:1397–408.
63. Gao YH, Guan WJ, Xu G, Tang Y, Gao Y, Lin ZY, et al. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e90047.
64. Fan LC, Lu HW, Wei P, Ji XB, Liang S, Xu JF. Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis*. 2015;15:160.
65. Chang AB, Bell SC, Torzillo PJ, King PT, Maguire GP, Byrnes CA, et al. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines. *Med J Aust*. 2015;202:130.
66. Klugman KP, Lonks JR. Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:802–7.
67. Chancey ST, Agrawal S, Schroeder MR, Farley MM, Tettelin H, Stephens DS. Composite mobile genetic elements disseminating macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Front Microbiol*. 2015;6:26.